

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 196

1970

No

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LÉGER Bernard

né le 6 Février 1940, à Neuilly-sur-Seine.

Présentée et soutenue publiquement le

1970

**LES PANCYTOPÉNIES GRAVES
AU DÉCOURS D'HÉPATITE VIRALE.
A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE.**

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren
Paris (6^e)

1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

No

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LÉGER Bernard

né le 6 Février 1940, à Neuilly-sur-Seine.

Présentée et soutenue publiquement le

LES PANCYTOPÉNIES GRAVES AU DÉCOURS D'HÉPATITE VIRALE. A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE.

Président : Mr. Jean BERNARD, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6^e)
1969



A MA FEMME , A MES FILLES

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN BERNARD

qui m'a fait l'honneur de
présider le jury de cette
thèse,
en témoignage de ma pro-
fonde et respectueuse
gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ C. ALBAHARY

à qui je dois le sujet de
cette thèse,
en témoignage de ma respec-
tueuse reconnaissance et de
ma profonde gratitude pour
son enseignement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUFFRET,

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAUME,

En témoignage de ma reconnais-
sance.

LES PANCYTOPENIES GRAVES

AU DÉCOURS D' HÉPATITE VIRALE.

A PROPOS D'UNE OBSERVATION PERSONNELLE.

INTRODUCTION

Les perturbations hématologiques habituelles aux viropathies sont si bien connues qu'elles représentent même un appoint non négligeable au diagnostic. Certaines viropathies exercent même un tropisme sanguin (maladie de Carl Smith) ou adéno-hématologique (mononucléose infectieuse) tout à fait particulier. Tel n'est pas le cas de l'hépatite à virus. Néanmoins, il est classique de décrire dans les signes non spécifiques de la période pré-ictérique une certaine leucopénie, conséquence de la lymphoneutropénie.

En revanche, la survenue d'une pancytopénie au décours d'une hépatite virale est une éventualité fort rare.

Ayant suivi un malade atteint d'une telle pancytopénie, dans le Service de notre Maître le Professeur Agrégé ALBAHARY, au Centre Hospitalier de Saint-Denis, nous avons été conduit à rechercher dans la littérature médicale la relation de faits analogues, et une explication du mécanisme de ces troubles.

Notre travail comprendra quatre chapitres :

- Dans une première partie, nous rappellerons les modifications hématologiques habituelles au cours des hépatites virales.

- Dans un second chapitre, nous rapporterons notre observation.

- Le troisième chapitre sera consacré à la relation de tous les cas de pancytopénie post-hépatitique de la littérature médicale, sauf omissions de notre part.

- Enfin, dans le dernier chapitre, nous envisagerons les aspects pathogéniques de cette pancytopénie, avant de conclure.

CHAPITRE I

Des modifications morphologiques des hématies au cours des hépatites virales sont connues depuis longtemps. LARSEN a montré qu'il existait une augmentation du diamètre des hématies (macrocytose), accompagnée d'une diminution de l'épaisseur de la cellule, et qu'ainsi le volume de l'hématie restait constant. Cette macrocytose apparaît avant l'ictère et des hématies normales transfusées en cours d'hépatite virale conservent une morphologie propre.

KIEDERLING a observé une diminution de la durée de vie des hématies, chez des sujets atteints d'hépatite virale. Les études au chrome marqué montrent que cette fragilité globulaire concerne aussi bien leurs propres hématies que des hématies transfusées préalablement marquées in vitro. Cette constatation serait en faveur d'une origine plasmatique de ce syndrome hémolytique. L'accroissement du turnover du fer montre qu'il y a à la fois hyperproduction et hyperdestruction des hématies.

KIVEL (1), à l'occasion de deux observations d'hépatites virales suivies, l'une d'hémolyse sévère, l'autre d'une pancytopenie transitoire, décrit les aspects hématologiques de cette maladie : une anémie est rarement mentionnée, ce qui prouve que la moelle intervient activement pour la pallier. Quand on en trouve une, elle est toujours associée à une neutropénie. Elle ne paraît pas due à la déficience hépatique. Ainsi, on a pu provoquer une poussée réticulo-cytaire chez un Biermérien, par injection d'un extrait de foie de malade mort d'atrophie jaune aiguë

du foie.

Il est donc raisonnable de penser que le processus hémolytique qui entraîne les faits précédents, à une petite ou à une grande échelle, est conditionné moins par d'éventuelles auto-toxines plasmatiques en rapport avec l'insuffisance cellulaire hépatique que par le virus lui-même ou par des phénomènes de mécanisme immunologique.

CONRAD, SCHWARTZ et YOUNG (2) ont étudié les multiples effets de l'hépatite virale chez des soldats, au cours de la guerre de Corée. Ces auteurs ont démontré que le virus de l'hépatite était pantrope. Sur le plan hématologique, tous les hommes (35 soldats) avaient, avant leur admission à l'hôpital, des taux d'hémoglobine normaux et la réticulocytose était inférieure à 2 %.

Une relative anémie (Hématocrite inférieur à 40 %) fut observée chez dix-neuf sujets, au cours des deuxième et troisième semaines d'hospitalisation, avec un retour à la normale pendant la période de convalescence.

Dès le dixième jour, les réticulocytes augmentent et leur taux est maximum au cours de la quatrième semaine. Chez six malades, une réticulocytose persista plus de deux mois et, chez cinq d'entre eux, il existait une baisse de la durée de vie des hématies marquées, associée à une augmentation de la bilirubine totale. Un an après, un sujet présentait encore une réticulocytose et une augmentation de la bilirubine indirecte.

En 1911, ACHARD et LOEPER montrèrent qu'il existait généralement, dans ce qu'on appelait alors l'ictère catarrhal, une leucopénie précoce avec une tendance à la mononucléose. Bien des années plus tard, cette leucopénie a été confirmée par l'étude expérimentale d'hépatites virales chez des volontaires (HAVENS et MAREK (3)). Elle apparaît avec la

fièvre et les malaises, à la période pré-ictérique ; elle atteint son acmé en quatre ou cinq jours et persiste en général au moins une semaine après l'apparition de l'ictère, qui, on le sait, est un témoignage relativement tardif de l'atteinte hépatique. Cette leucopénie est globale, initialement du moins : polynucléaires et lymphocytes sont touchés ; mais par la suite, au cours de la deuxième semaine, une lymphocytose se développe.

Parmi les cellules mononucléées apparues au cours de la première semaine, on observait des lymphocytes atypiques, plasmocytoïdes, constitués de grandes cellules vacuolées à cytoplasme basophile et à noyau volumineux, excentrique et fortement coloré. Cet aspect rappelle ceux rencontrés dans d'autres viropathies, en particulier au cours de la mononucléose infectieuse.

Pour CONRAD, SCHWARTZ et YOUNG (2), trois sujets présentèrent une leucopénie au début des troubles et le retour à la normale s'effectua en une semaine. Chez quatre malades, on constate, au cours de la deuxième semaine, une hyperleucocytose (de 12.000 à 18.000) et, pour quinze sujets, une lymphocytose apparut au cours des troisième et quatrième semaines.

Enfin, en dehors de certaines évolutions vers un ictère grave et bien que des cas de thrombopénie passagère aient été signalés (KIVEL), il n'est pas décrit de modifications plaquettaires habituellement au cours des hépatites virales.

Nous avons retenu trente-sept observations d'hépatites virales, traitées dans notre Service au cours des cinq dernières années, pour y rechercher d'éventuelles modifications hématologiques. Nous avons délibérément éliminé toutes les hépatites greffées avec un état pathologique quelconque, en particulier sur des cirrhoses. De même, nous avons écarté

les hépatites des mononucléoses infectieuses.

Cet ensemble comporte une proportion équivalente d'hommes et de femmes. Ces malades furent admis à l'hôpital, dans la très grande majorité des cas, au début de la phase ictérique, sans que nous puissions nous faire une opinion sur l'équilibre préalable de leur formule sanguine. De plus, peu de numérations furent répétées au cours de l'évolution de la maladie, du fait que cette étude est généralement apparue comme subsidiaire. Ainsi, l'interprétation des résultats est difficile.

Pourtant, du tableau récapitulatif ci-dessous, on peut constater, au cours des troisième et quatrième semaines, une certaine anémie.

Chez les malades qui ont fait l'objet d'une numération au cours de la première semaine de l'ictère, il n'est pas douteux qu'une certaine leucopénie puisse être retenue : le nombre moyen des globules blancs pour la première semaine était de 4.800, contre 6.500 pour les autres semaines.

Nous n'avons pas trouvé d'anomalies plaquettaires dans les huit cas où elles furent recherchées, ce qui exclut, bien sûr, toute généralisation hâtive.

Ainsi nos observations, bien que très sommaires à cet égard, permettent de retrouver l'existence d'une leucopénie transitoire au début de l'hépatite, tandis qu'une anémie modérée peut se développer au cours de l'évolution de la maladie.

Au total, il est généralement admis, tant par les hépatologues que par les hématologues, que les débuts de l'hépatite virale sont marqués par une leucopénie précoce. A cette leucopénie initiale succède une lymphocytose relative, tandis qu'une anémie discrète est souvent retrouvée. Il n'est pas cité de modification plaquettaire. Toutes les modifications hématologiques s'effacent, habituellement, au cours de la convalescence.

CAS	DELAI APRES LE DEBUT DE L'ICITERE	SEXE	G.R. 10 ⁶ /mm ³	Hb. en g/100	G.B.	POLYNUCLEAIRES			LYMPHO. %	MONO. %	PLAQUETTES
						NEUTRO. %	EOSINO. %	BASO. %			
1	3	F	4,7	14,2	3.200	24	4	0	72	0	
2	3	M	5	15,3	6.400	57	0	0	43	0	
3	3	M	4,4	14	3.800	54	2	0	44	0	
4	5	F	4,1	14,2	5.600	63	5	0	32	0	
5	3	M	3,6	13,1	4.000	68	0	0	32	0	
6	8	M	5,1	15,5	8.500	85	0	0	14	1	
7	15	M	4,5	14,7	3.600	47	4	0	48	1	
"	30	-	4,1	14	6.400	48	3	0	49	0	
8	3	F	4,7	14,8	3.600	51	1	0	48	0	
"	30	-	4,5	14,3	6.500	62	2	2	34	0	
9	3	F	4,4	14,1	5.000	64	2	0	26	8	
10	3	M	4,1	13,9	6.200	56	3	0	39	2	
11	3	M	4,5	14,4	3.600	43	5	0	47	5	
12	3	M	5,5	15,3	4.600	55	3	0	37	5	
13	3	F	4	13,7	5.800	54	2	2	36	6	210.000
"	15	-	4,5	14,7	7.000	52	2	1	40	5	250.000

CAS	DELAI APRES DEBUT DE L'ICTERE	SEXE	G.R. 10 ⁶ /mm ³	Hb en g/100	G.B.	POLYNUCLEAIRES		LYMPHO. %	MONO. %	PLAQUETTES
						NEUTRO. %	EOSINO. %			
14	3	M	4,8	14,7	2.700	62	6	30	2	
"	8	-	4,9	15	3.000	42	2	19	7	
15	4	M	5,1	14,8	5.300	62	2	33	3	
16	3	M	4,7	14,7	6.400	62	1	35	2	
17	5	F	4,2	14,2	6.400	65	5	24	5	
18	3	F	4,3	14	3.800	55	6	33	5	
19	3	M	4,3	11,5	3.500	42	5	48	5	
"	15	-	4,7	15	4.000	46	4	48	2	
20	4	F	4,2	14,3	6.000	56	2	28	4	
21	1	F	5,3	14,9	4.450	63	0	33	4	
"	15	-	4,1	13,9	5.150	64	1	32	3	
"	30	-	4,1	13,9	4.000	68	0	23	7	
22	2	F	4,6	11,6	4.800	63	1	34	2	
23	5	F	4,8	14,9	7.800	80	0	20	0	
24	3	M	4,6	14,5	5.200	40	12	48	0	240.000
"	15	-	4,5	14,2	7.000	40	11	47	2	

25	3	M	5	15	5,600	65	1	0	31	3	260,000
26	3	M	4,2	14,1	4,100	50	2	0	48	0	
27	3	F	4,6	14,5	10,800	83	2	1	14	0	
"	15	-	4,8	15,1	9,300	81	0	0	19	0	
"	25	-	4,6	14,5	9,400	76	1	0	22	1	
"	120	-	4	13,8	12,000	85	2	0	13	0	
28	4	F	4,4	14,4	6,800	77	3	0	20	0	
29	8	M	5	14,9	5,000	60	2	0	33	5	
30	3	M	4,7	15,1	5,200	41	1	0	54	4	
31	3	M	4,8	14,9	6,000	61	2	0	19	18	260,000
32	8	M	4,5	14,3	8,200						
33	4	F	4,3	14,1	4,900	40	18	0	39	3	
34	15	M	4,7	14,7	3,400						
"	18	-	3,9	12,5	5,200	56	0	0	41	3	180,000
"	25	-	4	13	5,000	58	0	1	39	1	170,000
35	5	M	4,5	14,5	5,900	32	8	0	52	8	
"	20	M	4,3	14,3	6,400	47	2	1	45	5	
36	8	F	4,5	14,4	8,000	82	0	0	15	3	
37	5	F	3,3	11,9	4,700	66	3	0	24	7	

CHAPITRE II

D... Rachid, Algérien de 34 ans, est hospitalisé dans notre Service le 7 Janvier 1969 pour un syndrome d'allure leucosique.

Le malade était employé comme fondeur coquilleur dans une fabrique de couverts et vaisselle en métal argenté. Père de quatre enfants, il vivait en France depuis quinze ans.

Sans antécédents pathologiques notables, jusqu'en Octobre 1968; à cette époque, il débuta une hépatite virale apparemment tout à fait classique.

Subictérique, avec quelques troubles digestifs et une asthénie profonde, le malade consulte son médecin traitant qui lui fait arrêter son travail et envisage le diagnostic d'hépatite virale. Les examens biologiques, en date du 22 Octobre, confirment le diagnostic : Transaminases SGO : 380 (Normale 10 à 40) ; taux de prothrombine 36 % ; cholestérol 2,78 g/l ; G.R. 4.100.000 ; Hb 82 % ; G.B. 11.400 (71 neutro., 1 éosino., 25 lympho., 3 mono.).

Le traitement instauré dès le résultat des examens biologiques comporte, outre le repos au lit et le régime, des extraits de foie injectables, de l'arginine et des cholérétiques doux.

L'ictère se développe, se généralise et s'intensifie en quelques jours. Aussi, cinq jours plus

tard, des corticoïdes sont associés au traitement initial : 3 mg de Bétaméthazone rapidement réduits à 2 mg, puis 1,5 mg par jour. En raison d'un prurit accompagnant l'ictère, le malade reçoit pendant un mois deux comprimés par jour d'un médicament associant 0,25 mg de Bétaméthazone et un antihistaminique de synthèse, la dexchlorphéniramine, à la dose de 2 mg.

Les corticoïdes, à raison de 1,5 mg de Bétaméthazone par jour, seront maintenus jusqu'au 13 Décembre.

Au cours de l'ictère, un épisode cutané, d'allure staphylococcique, apparaît et nécessite, pendant huit jours, l'emploi d'antibiotiques : Triacétyloléandomycine et Ampicilline.

Le 14 Novembre, de nouveaux examens biologiques montrent : Transaminases SGO : 217, SGP : 255 ; cholestérol : 2,74 g/l ; G.R. : 4.200.000, Hb : 82 %, G.B. : 3.800 (64 Neutro., 2 Eosino., 29 Lympho., 5 Mono.).

Le 16 Décembre, le patient reprend son travail contre l'avis de son médecin traitant (Le malade était toujours subictérique et les corticoïdes n'étaient arrêtés que depuis 3 jours). Au bout d'une quinzaine de jours, l'ictère a disparu, mais il demeure une grande asthénie.

Au début Janvier, le malade consulte son médecin traitant qui fait pratiquer de nouveaux examens complémentaires :

- Tests de flocculation : normaux ; glycémie : 2,26 g/l ; urée : 0,16 g/l.
- Vitesse de sédimentation : 105-158.
- G.R. : 1.200.000, Hb 32 %, G.B. : 900 (41 Neutro., 4 Eosino., 51 Lympho., 4 Mono.), Thrombocytes 110.000.

Ces résultats motivent l'hospitalisation le jour même.

A l'entrée dans le Service, le 7 Janvier 1969, le malade est pâle, fatigué, apyrétique.

Au niveau des téguments, il existe un purpura prédominant aux quatre membres, des hématomes sont visibles aux points d'injection ; il n'y a pas de trace d'infection cutanée ni d'ictère.

L'examen O.R.L. montre des gingivorragies spontanées, un petit piqueté purpurique du voile et quelques hématomes.

L'examen de l'abdomen révèle une paroi souple ; il n'y a pas d'hépatomégalie, mais le pôle inférieur de la rate est palpable.

L'examen cardio-vasculaire est sans particularité ; la tension artérielle est de 110-80.

Le reste de l'examen est strictement normal.

Au total, chez un homme de 34 ans, ayant présenté une hépatite virale de la mi-October à la fin de l'année, l'examen clinique ne révèle qu'une discrète splénomégalie et des signes hémorragiques.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- G.R. 1.500.000 ; Hb 5,6 g ; G.B. 1.000 (18 Neutro., 78 Lympho., 4 Mono.). Thrombocytes inférieurs à 30.000.

- Médullogramme :

. Poly. neutro. 5, Poly. éosino. 0,5 ; Méta. neutro. 5,5 ; Myélo. neutro. 27 ; Myélo. éosino. 0,5 ; Myélo. baso. 0,5 ; Promyélocytes 2,5 ; Myéloblastes 2,5.

. Erythro. baso. 1 ; Erythro. polychromato. 12 ; Erythro. acidophiles 17,5.

. Lymphocytes 15,5 ; Monocytes 1 ; Plasmocytes 8,5 ; Cellules réticulaires 0,5.

. Mégacaryocytes très rares.

Moelle assez riche en éléments. Erythroblastose importante. La série granuleuse paraît bloquée au stade myélocytaire. Les mégacaryocytes sont très rares.

- Etude de la coagulation :

- . Temps de saignement : non pratiqué.
- . Temps de coagulation : 20'.
- . Temps de Howell : Témoin 1'45" ; Malade 4'15".
- . Rétraction du caillot après trois heures au bain Marie : très diminué ; après vingt-quatre heures : même aspect.
- . Lyse des euglobines : normale (1 heure 30').
- . Accélélerine 100 % ; Prothrombine 100 % ; Proconvertine Stuart 100 %.
- . Consommation de prothrombine : 10".
- . Fibrine : 3 g/l. Facteur stabilisant de la fibrine : normal.

Conclusion : Diminution de la consommation de prothrombine en rapport avec le déficit plaquettaire.

- Fond d'oeil :

Papilles à bords nets un peu estompés. Nombreuses plaques hémorragiques péripapillaires dont certaines à centre clair.

- Glycémie : 1,80 g/l ; Glycosurie de 24 heures : 4,3 g ; Urée : 0,25 g/l.
- Haptoglobine : 0,45 g/l. Sécomucoïde : 0,80 g/l.
- Bilirubine totale : 4 mg/l. Protides totaux : 77 g/l (Albumine : 43,2 g/l ; Globuline α_1 : 4,6 g/l ; Globuline α_2 : 6,2 g/l ; Globuline β : 9,2 g/l ; Globuline γ : 13,8 g/l). Cholestérol : 1,30 g/l.

- Transaminases SGO : 19 ; SGP : 14.
- Tests de floculations négatifs.
- Phosphatases acides : 1,5 unité K.A. ; alcalines : 9 u. Bod..
- Brome-sulfone-phtaléine 15' : 10 % ;
45' : 5 %.

Ce tableau de pancytopenie entraîne le traitement suivant : transfusions de sang frais à un rythme variable, des corticoïdes (10 mg de Bêtaméthazone par jour au début du traitement), malgré le diabète corticoïde, un anabolisant de synthèse, enfin une insulinothérapie à dose variable (au début, trois fois 10 u. d'insuline ordinaire par jour).

EVOLUTION

Au cours du mois de Janvier, sous l'influence des transfusions, l'anémie se corrige, la thrombopénie et la leucopénie restent stationnaires.

G.R. : 4.100.000 ; Hb : 11,5 g ; Réticulocytes : 0,2 % ; G.B. : 1.800 (31 Neutro., 66 Lympho., 3 Mono.) ; Plaquettes : 30.000.

Un purpura discret est visible sur les téguments, mais le fond d'oeil ne montre plus de signes hémorragiques.

Il n'est plus retrouvé de splénomégalie.

Le diabète est très instable, la glycosurie dépasse parfois 100 g par 24 heures, et l'insulinothérapie doit être augmentée.

La recherche d'agglutinines irrégulières est négative, malgré les transfusions.

Le mois de Février est marqué par la survenue brutale, au quarantième jour, de violentes céphalées accompagnées d'une torpeur profonde. La température

est à 39°5, et l'examen neurologique met en évidence un signe de Babinski bilatéral, tandis que le fond d'oeil révèle de très nombreuses hémorragies en canoë. Deux jours plus tard, le signe de Babinski a disparu et le malade est apyrétique.

Au cours de ce deuxième mois, le malade reçoit huit transfusions à cause d'une rechute anémique :

G.R. : 1.600.000 ; Hb : 4,10 g ; Réticulocytes : 0,4 % ; G.B. : 1.000 (43 Neutro., 57 Lympho.) ; Plaquettes inférieures à 30.000.

Médullogramme du 4 Février :

. Poly. neutro. 10,5 ; Métamyélocytes 6 ; Myélo. neutro. 12 ; Promyélocytes 1 ; Myéloblastes 0,5 %.

. Proérythroblastes 1,5 ; Erythro. baso. 2,5 ; Erythro. polychromato. 7,5 ; Erythro. acido. 15,5.

. Lymphocytes 40 ; Monocytes 1,5 ; Plasmocytes 1,5.

. Mégalyocytes : absence.

Médullogramme du 19 Février : Inchangé.

Les corticoïdes ont été baissés progressivement ; le diabète est très instable.

Bilan immunologique :

- Docteur EYQUEM (Laboratoire d'Hématologie de l'Institut Pasteur) :

. Recherche d'anticorps antimitochondries de foie : négative.

. Recherche d'anticorps antipancréas : négative.

. Recherche d'anticorps antithyroïdiens : négative.

. Recherche du facteur agglutinant ou rhumatoïde : négative.

- Docteur SALMON (Service d'Immunologie du Centre National de Transfusion Sanguine) :

• Recherche de facteurs anti-noyaux : négative.

• Test de Coombs direct : négatif ; indirect : négatif.

• Recherche d'agglutinines irrégulières : anti-érythrocytes : négative ; anti-leucocytes : négative ; anti-plaquettes : négative.

L'évolution, pendant la plus grande partie du mois de Mars, est toujours préoccupante. Les numérations sanguines sont sans changement et quelques transfusions (environ deux par semaine) suffisent à maintenir un taux satisfaisant d'hématies, mais il persiste une leuco-neutro-plaquettopénie. Le 17 Mars, G.R. : 4.900.000 ; Hb 14,6 ; Réticulocytes : 0,2 % ; G.B. : 1.400 (15 Neutro., 85 Lympho.). Plaquettes : 40.000.

- Ponction-biopsie de crête iliaque : 13 Mars ; Docteur RIPAULT (Laboratoire d'Anatomie pathologique) :

Charpente osseuse normale ; les rares plages de moelle rencontrées ne contiennent pratiquement pas d'éléments myéloïdes ; elles sont faites d'une moelle grasseuse.

Aucun caractère de malignité.

- Etude du carvotype : Docteur LE GROUCHY (Laboratoire de Cytogénétique du C.N.R.S.) :

Ne peut être réalisée, car la culture de moelle n'a pas fourni de mitoses.

- Fer sérique (après une vingtaine de transfusions) : 280 γ / 100 cc. Coefficient de saturation de la sidérophilline : 83 %.

Malgré le diabète toujours instable, un traitement par corticoïdes, à hautes doses, est de nouveau décidé et 10 mg de Bêtaméthazone sont donnés quotidiennement.

Le 20 Mars, une importante hématurie débute ; elle durera une huitaine de jours et nécessitera dix transfusions sanguines et deux transfusions de six sachets de plaquettes.

Outre le sang, le malade reçoit des antibiotiques à titre préventif. A la fin du mois, l'hématurie est stoppée et le compte d'Addis-Hamburger est normal.

Au cours du mois d'Avril, une amélioration clinique et biologique semble se dessiner. Le purpura diminue d'intensité et le fond d'oeil est quasi normal.

Les numérations montrent une relative stabilité du taux des érythrocytes, malgré la diminution du rythme des transfusions (quatre au cours du mois). D'autre part, le taux des leucocytes augmente et la neutropénie est moins inquiétante. Seules les plaquettes demeurent à un taux très bas. Le 28 Avril : G.R. 3.950.000 ; Hb 10,8 g ; Réticulocytes 0,8 % ; G.B. 4.200 (27 Neutro., 63 Lympho., 6 Mono., 4 Myélocytes Neutro.) ; Plaquettes 40.000.

Le 29 Avril, un nouveau médullogramme montre une moelle très riche en éléments et encourageante :

. Poly. neutro. 1 ; Métamyélo. neutro. 1 ; Myélo. neutro. 4,5 ; Promyélocytes 2 ; Myéloblastes 5.

. Pro-érythroblastes 2 ; Erythro. baso. 15 ; Erythro. polychromato. 22 ; Erythro. acido. 43,5.

. Lymphocytes 4.

. Mégacaryocytes : très rares.

Au mois de Mai, le malade sort de l'hôpital. Il doit être revu, une fois par semaine, pour contrôler sa numération et son diabète, car, malgré la baisse des corticoïdes et une forte insulinothérapie, les glycosuries de vingt-quatre heures restent élevées (jusqu'à 180 g/24 heures).

Lors de la réhospitalisation, le 27 Mai, un rapide bilan biologique est pratiqué :

. G.R. 3.000.000 ; Hb 8,2 g ; Réticulocytes 1,8 % ; G.B. 1.600 (21 Neutro., 79 Lympho.) ; Plaquettes 40.000.

. Recherche d'agglutinines irrégulières anti-érythrocytes : négative ; antileucocytes : négative ; antiplaquettes : négative.

. Temps de Quick : 100 % ; Tests de flocculation : négatifs.

. Bromesulfonephtaléine 15' : 18 % ; 45' : 3%.

. Phosphatases acides : 4,5 u.B. ; alcalines : 1,7 u.B.R.

. Cholestérol : 1,52 g/l ; Bilirubine : 2 mg, conjuguée : 2 mg.

Deux jours plus tard, le malade fait une angine ulcéro-nécrotique. Les cultures du prélèvement de gorge permettent l'identification d'un streptocoque hémolytique, d'un entérocoque et du Candida. Le traitement sera guidé par l'antibiogramme, et l'angine évoluera vers la guérison en une huitaine de jours.

Au mois de Juin, l'évolution est de nouveau défavorable : huit transfusions de sang sont nécessaires. La neutropénie et la thrombopénie persistent.

- Médullogramme (du 2 Juin) : Moelle diluée, essentiellement érythroblastique et plasmocytaire. La série granuleuse est très déprimée ; enfin, il n'y a pas de mégacaryocytes visibles.

- Exploration par le Fer marqué : Professeur Agrégé Y. NAJEAN (Laboratoire des Isotopes de l'Hôpital Saint-Louis) :

Très grande aplasie. La production est quasi nulle. La fixation uniquement osseuse ; la lyse extracorporelle peut être uniquement due à des hémorra-

gies. Le pronostic est très défavorable.

Cette étude contre-indique la splénectomie, envisagée un moment en pensant qu'un phénomène d'hypersplénisme pouvait aggraver l'aplasie médullaire.

Le purpura, fin Juin, s'accroît et des hémorragies rétinienues nombreuses sont visibles à l'examen du fond d'oeil.

Le 27 Juin :

. G.R. : 2.900.000 ; Hb 8,3 g ; G.B. 2.200 (19. Neutro., 81. Lympho.) ; Plaquettes 30.000.

. Recherche d'agglutinines irrégulières anti-érythrocytes - ; antileucocytes - ; antiplaquettes -.

. Glycémie : 1,94 g/l ; glycosurie de 24 heures : 86 g.

Au cours du mois de Juillet, l'évolution devient de plus en plus grave. Le purpura et des hématomes spontanés sont visibles sur tous les téguments, des gingivorragies sont quotidiennes, et l'examen du fond d'oeil révèle de nouvelles hémorragies rétinienues.

Il n'y a pas d'hémorragies digestives ni d'hématurie : pourtant, au cours de ce mois, dix-huit flacons de sang seront nécessaires pour assurer un taux d'érythrocytes voisin de 3.000.000.

Le 20 Juillet, G.R. 3.450.000, Hb 9,5 g, G.B. 800, Plaquettes 30.000.

Au cours des dix derniers jours du mois, de brusques poussées thermiques sont notées. Deux hémocultures seront positives : l'une au Protéus, l'autre au Colibacille. Une antibiothérapie massive est instaurée.

Au début du mois d'Août, des hémorragies digestives quasi quotidiennes (mélénas, plus rarement hématomèses) nécessitent des transfusions quotidiennes (dix-huit flacons en dix jours). Malgré ces transfusions, le 11 Août le malade meurt après un nouvel épisode hémorragique. L'autopsie ne fut pas autorisée.

EN RÉSUMÉ :

Un homme de trente-quatre ans, sans antécédents pathologiques notables, fait une hépatite virale en Octobre 1968.

L'évolution de cette maladie, bien qu'un peu longue, est sans particularité et l'ictère a disparu fin Décembre.

Au mois de Janvier 1969, soit trois mois après le début de l'ictère, alors que les fonctions hépatiques étaient de nouveau sensiblement normales, ce malade présente une panmyélophthisie hémorragique rebelle.

Le traitement associera essentiellement transfusions sanguines, corticoïdes, anabolisants et insuline.

L'évolution durera plus de sept mois, et la mort surviendra dix mois après le début de l'hépatite, à l'occasion d'hémorragies digestives répétées.

o
o o

Nous avons d'abord envisagé la possibilité d'une intoxication par une substance médullo-toxique, d'autant plus qu'au début de la maladie, le médullogramme était compatible avec une telle hypothèse.

Les médicaments utilisés pendant le traitement de l'hépatite, tous apparemment bien tolérés, firent l'objet d'une enquête ; certains purent être éliminés rapidement, tels : des extraits de foie buvables, l'arginine, des extraits d'artichaut, des vitamines en particulier K et C, des préparations à base de camphre et d'eucalyptol. Les seuls antibiotiques utilisés, Diacétyloléandomycine et Ampicilline, ne sont jamais générateurs d'aplasie médullaire. Des médicaments plus suspects, tels le méprobamate et l'Acéprométazine, ne furent pas pris en considération, car le malade ne consomma que deux comprimés de chaque. Enfin, il restait la Dexchlorphéniramine, à raison de

4 mg par jour pendant un mois et la Bêtaméthazone à raison de 1,5 mg par jour pendant deux mois.

En définitive, aucun méfait médicamenteux ne put être retenu.

Une enquête auprès du Médecin du travail de l'usine où le malade était employé nous confirma que celui-ci n'était en contact avec aucun produit médullo-toxique.

De même, une possible intoxication domestique put être écartée avec certitude.

En désespoir de cause, après avoir éliminé l'hypothèse d'une éventuelle hépatite lupique atypique, nous avons été contraint d'envisager la possibilité d'un rapport entre l'hépatite virale initiale et la pancytopénie secondaire.

Cette hypothèse nous conduisit à rechercher dans la littérature médicale la relation d'observations analogues.

CHAPITRE III

LORENZ E., QUAISER K. ; 1955 - 1 observation. (4)

Un jeune garçon de neuf ans présente une hépatite virale de moyenne intensité. Une numération-formule pratiquée au début de l'hépatite est sensiblement normale.

Sept semaines après le début de l'ictère, apparaît une pancytopénie. G.R. : 2.320.000 ; Hb. 50 % ; G.B. 1.600 ; Plaquettes 9.600.

Le traitement associe des transfusions de sang et des corticoïdes.

Malgré le traitement, la mort survient cinq semaines après le début de la pancytopénie, provoquée par des hémorragies cérébrales.

L'autopsie, outre l'hémorragie cérébrale, montre une moelle pauvre et grasseuse, et un foie d'hépatite.

o o

KOSAN N. ; 1956 - 1 observation (5).

Un jeune homme de 22 ans présente une hépatite virale importante.

Trois semaines après le début de l'ictère, un

purpura apparaît et révèle une pancytopenie.

Le traitement associe des transfusions de sang et des corticoïdes.

Malgré celui-ci, le décès survient quinze jours après le début du purpura.

o o

DISCHE F.E., GOLDING J.R. ; 1957 - 1 observation (6)

Un jeune homme de vingt-deux ans est hospitalisé à la huitième semaine d'une hépatite virale sévère. A l'entrée, la numération-formule est la suivante : Hb 10,9 g ; G.B. 3.500 (Poly. neutro. 47 %).

Huit jours plus tard, il présente une angine : G.B. 2.000 (Poly. neutro. 1 %).

Par la suite, les leucocytes continuent à chuter et la neutropénie est totale ; l'hémoglobine est à 9 g/100 cc., les plaquettes à 170.000. La ponction sternale ramène une moelle hypocellulaire avec de rares mégacaryocytes.

Malgré le traitement (antibiotiques et corticoïdes), le malade meurt trois semaines après l'hospitalisation, d'une septicémie.

L'autopsie montre une moelle désertique, un foie de cirrhose et une rate augmentée de volume et congestive.

o o

BEICKERT A., SIERING H. ; 1958 - 1 observation (7).

Il est décrit, chez une jeune fille de dix-neuf ans, une pancytopenie grave à terminaison mortelle qui

se développe durant la cinquième semaine d'une hépatite virale.

Le sang contenait des anticorps anti-hématies, anti-leucocytes et anti-thrombocytes.

Il est présumé que la sensibilisation a eu pour point de départ, non le virus de l'hépatite, mais la substance hépatique autolysée passée dans la circulation.

Un mécanisme analogue est également invoqué pour la myocardite grave survenue en même temps.

L'évolution après le purpura durera trois semaines.

A l'autopsie, on trouve un foie d'hépatite active et une moelle pauvre.

o o

DELLER J.J., CIRKSENA W.J., MARCARELLI ; 1962 -
1 observation (8).

Un jeune soldat de dix-sept ans est hospitalisé pour une hépatite virale ayant débuté quatre semaines plus tôt. A l'entrée, l'hématocrite est à 43 %, l'hémoglobine à 13,3 g, les G.B. à 3.000.

Le traitement associe repos et régime.

Au cours de l'hospitalisation, l'ictère s'intensifie et, au vingt-deuxième jour, une poussée de purpura débute (G.B. 1.000 ; Plaquettes néant ; Hématocrite 20 %). La ponction sternale révélait une pancytopenie.

Après trois semaines de traitement corticoïde sans résultats, la splénectomie fut discutée et réalisée (Il existait une hépato-splénomégalie). Après

des complications hémorragiques post-opératoires, les plaquettes remontent à 36.000, puis retombent rapidement.

Quatre mois après la splénectomie, le malade mourait d'hémorragies digestives.

L'autopsie montrait une moelle grasseuse et hypoplasique.

o o

PITCHER C.S., SPENCE E.M. ; 1963 - 1 observation (9).

Une femme de 64 ans est hospitalisée dix jours après le début d'un ictère. Depuis trois jours, elle présente des petites gingivorragies et des pétéchies.

A l'entrée, l'hémoglobine est à 13,3 g, les leucocytes à 5.000, les plaquettes à 40.000.

La ponction sternale ramenait une moelle pauvre en mégacaryocytes, mais normale par ailleurs.

Le traitement associe transfusions de sang et corticoïdes.

Deux mois plus tard, la malade mourait d'un collapsus.

L'autopsie montrait un foie d'hépatite virale active et une moelle hypocellulaire.

o o

SIMPSON K. ; 1963 - 1 observation (10).

Une fillette de huit ans et demi est hospitalisée au cours de l'évolution d'une hépatite virale dont le début remonte à trois semaines.

L'évolution de l'hépatite est classique, traitée par corticoïdes. La malade peut sortir rapidement de l'hôpital.

Elle est réhospitalisée cinq mois plus tard pour des hémorragies spontanées : Plaquettes 3.000 ; G.B. 3.000 ; Hb 45 %.

Une ponction-biopsie de crête iliaque révèle une moelle grasseuse et hypocellulaire.

Le traitement associe transfusions de sang et de plaquettes, Prednisone et Testostérone.

Cinq mois après le début du syndrome hémorragique, la malade meurt d'hémorragies gastro-intestinales.

o o

LEVY R., SAWITSKY A., FLORMAN L., RUBIN E. ; 1965 -

5 observations (11).

= Première observation :

Un jeune garçon de 11 ans présente une hépatite virale (G.B. 3.000 et formule normale). Le traitement comporte le repos et le régime.

Vingt jours après le début de l'hépatite, il est hospitalisé pour un purpura et des hémorragies digestives (Hb. 8,9 g ; G.B. 1.900 ; Plaquettes 9.000 ; Ponction sternale : normale).

Le traitement associe sang, corticoïdes et vitamines.

Son état s'aggrave progressivement et des ponctions sternales répétées montrèrent une lente déshabitation médullaire.

Dix semaines après le début de la pancytopénie,

le malade mourait d'hémorragies cérébrales.

L'autopsie mettait en évidence une moelle grasseuse et un foie altéré.

= Deuxième observation :

Un jeune homme de 19 ans est hospitalisé pour une hépatite virale (probablement d'inoculation). A l'entrée : Hb 12,2 g ; G.B. 5.200.

A la quatrième semaine, une pancytopenie est révélée par des épistaxis et des hémorragies : Hb 9,4 g ; G.B. 2.900 ; Plaquettes 20.000. La ponction sternale ramène une moelle pauvre et sans mégacaryocytes.

Le décès survient au cours de la 7^{me} semaine du purpura.

Moelle pauvre et grasseuse, foie de cirrhose à l'autopsie.

= Troisième observation :

Un jeune garçon de quatre ans et demi est soigné à domicile depuis une semaine, pour une hépatite virale, quand apparaissent des pétéchies : Hb 9,6 ; G.B. 5.400 ; Plaquettes 5.000 ; Ponction sternale : moelle grasseuse.

L'enfant est hospitalisé ; quatre jours après son hospitalisation, un coma avec signe de Babinski bilatéral s'installe (Il durera deux jours).

A la fin de la première semaine, des hémorragies digestives s'extériorisent.

Le traitement associe transfusions et corticoïdes.

L'évolution se poursuit pendant six mois, l'hé-

moglobine variait avec les transfusions, les globules blancs étaient inférieure à 3.000 et les plaquettes à des taux très bas.

Le malade, à la fin de la 25^{me} semaine, présente de violentes céphalées et des hémorragies gastro-intestinales. Un coma apparaît et il meurt trois jours plus tard.

L'autopsie montrait une moelle pauvre sans mégacaryocytes et un foie d'hépatite importante.

= Quatrième observation :

Un jeune garçon de 14 ans est hospitalisé au début de la période ictérique d'une hépatite virale qui a débuté dix jours plus tôt (Hb 14,6 g - G.B. 6.600).

Le traitement comporte : repos, régime et corticoïdes.

Six semaines après le début de l'hospitalisation, un violent mal de gorge et des pétéchies apparaissent (Hb. 12,1 g ; G.B. 3.600 (9 % Poly. neutro.); Plaquettes 62.000).

L'évolution, après le début des signes hématologiques, durera cinq semaines et le malade mourra d'hémorragies digestives.

Il ne fut pas pratiqué d'autopsie.

= Cinquième observation :

Une fillette de 11 ans est hospitalisée pour une hépatite virale sérieuse ; Hb. 12,2 g ; G.B. 6000; plaquettes normales.

Deux semaines après le début de l'ictère, les globules blancs tombent à 2.350 avec 28 % de poly. neutro..

Des ponctions sternales successives à un mois d'intervalle ramènent une moelle riche avec de nombreux mégacaryocytes ; pourtant, à cette époque, les taux des éléments sanguins étaient très bas : Hb 6 g ; G.B. 100 ; Plaquettes 30.000.

Une splénectomie fut discutée, en raison d'un possible hypersplénisme, et réalisée. La malade mourut cinq jours après l'intervention, sans qu'il y ait eu d'amélioration sanguine.

L'autopsie montrait une moelle pauvre et grasseuse ; le foie avait un aspect de cirrhose.

o o

SCHWARTZ E., BAEHNER, DIAMOND L. ; 1966 -

3 observations (12).

= Première observation :

Un jeune Caucasien de huit ans est admis à l'hôpital trois semaines après le début d'une hépatite virale.

Cette hépatite d'intensité moyenne, soignée par corticoïdes, guérit rapidement et le malade peut regagner son domicile.

Six semaines après sa sortie, des hémorragies surviennent et une pancytopenie est découverte à cette occasion. Le médullogramme indiquait une moelle pauvre.

Traitée par transfusions et corticoïdes, il n'y eut pas d'amélioration et le malade mourut douze semaines plus tard, d'une septicémie à E. Coli.

= Deuxième observation :

Un jeune Caucasien de trois ans et demi pré-

sente, au cours d'une hépatite virale, un épisode purpurique. Le bilan biologique confirme l'hépatite virale et montre une thrombopénie isolée à 10.000.

La ponction sternale ramène une moelle pauvre en mégacaryocytes et normale dans les autres séries. Il reçoit deux cures de corticoïdes de quinze jours chacune et regagne son domicile.

Quatre mois plus tard, il est de nouveau hospitalisé. La ponction sternale montre une moelle pauvre. Un nouveau traitement associe corticoïdes et testostérone.

Trois mois plus tard, les réticulocytes sont à 11,5 % et le malade est définitivement guéri.

= Troisième observation :

Un jeune Noir de trois ans est hospitalisé pour un méloena qui traîne depuis un mois. Quatre mois plus tôt, il a fait une hépatite virale qui a duré deux mois.

La pancytopenie est sévère et tous les éléments du médullogramme sont très perturbés.

Le traitement associe transfusions, corticoïdes et testostérone.

Deux mois après la mise en route du traitement, les globules rouges et blancs sont à des taux normaux, mais les plaquettes sont toujours à 25.000 (La fin de l'observation n'a pas été publiée.).

RUBIN E., GOTTLIEB C., VOGEL P. ; 1968 -

10 observations (13)

= Première observation :

Un jeune garçon Blanc de 17 ans est hospitalisé pour une hépatite virale.

Trois semaines après le début de l'hépatite, il présente des hémorragies digestives et un purpura. Hb 11,6 g ; G.B. 8.400 ; Plaquettes 15.000 ; Ponction sternale : moelle pauvre.

Le traitement associe corticoïdes et testostérone.

Deux semaines après le début du purpura (Hg : 7,5 g ; G.B. : 2.050 ; Plaquettes : 24.000), le malade meurt des suites d'une septicémie.

L'autopsie montrait que l'hépatite était en voie de guérison et que la moelle était pauvre et grasseuse.

= Deuxième observation :

Un jeune garçon Blanc présente une hépatite virale sévère, depuis quinze jours, quand il est hospitalisé.

Quatre jours après l'hospitalisation, un coma hépatique apparaît.

Au quinzième jour d'hospitalisation, un purpura et des épistaxis se font jour (Hb : 7,5 g ; Plaquettes : 7.200 ; G.B. : 1.350).

En dépit des transfusions et des corticoïdes, la chute de l'hémoglobine et des globules blancs continue et le malade meurt quatre semaines après son hospitalisation, d'une pneumonie double.

L'autopsie montrait une moelle désertique et une transformation de l'hépatite en cirrhose.

= Troisième observation :

Un jeune garçon blanc de 13 ans est hospitalisé six semaines pour une hépatite virale.

Quinze jours après sa sortie, on découvre une pancytopénie traitée par Prednisone.

Un mois plus tard, aucune amélioration n'est visible, et un nouveau traitement par ACTH et Prednisone est instauré : une amélioration qui durera six mois se dessine.

Vers le septième mois, des hémorragies rétiennes sont notées au fond d'oeil (Hb 14,5 ; G.B. 2.100 ; Plaquettes 3.500).

Onze mois après le début de l'hépatite, le malade meurt d'une septicémie à Clostridium.

L'autopsie montrait une moelle pauvre et grasseuse ; par contre, le foie était normal.

= Quatrième observation :

Un jeune garçon de 18 ans est admis à l'hôpital pour fièvre, angine et arthralgies : Hb 12,4 ; G.B. 7.500 ; Plaquettes 829.000 ; Antistreptolysine O : 500.

Le traitement est assuré par une antibiothérapie importante.

Trois semaines après son admission, un ictère apparaît et, quelques jours plus tard, une pancytopénie est découverte : Hb 8 g ; G.B. 1.100 ; Plaquettes 46.000.

Le malade meurt onze jours après le début de l'ictère, à la suite d'hémorragies digestives.

L'autopsie confirmait l'aspect pauvre et graisseux de la moelle et montrait une cirrhose hépatique.

= Cinquième observation :

Une fillette de huit ans présente des nausées, des vomissements et une fièvre. Deux jours plus tard, un rash morbilliforme est visible, lui-même suivi, deux jours plus tard, d'un ictère.

Quatre semaines après le début de la maladie, l'hémoglobine est à 4,5 g/100, les globules blancs à 800.

Le traitement associe Prednisone et Testostérone.

Dix semaines après le début de la maladie, la fillette meurt d'une septicémie.

A l'autopsie, la moelle était grasseuse, le foie avait retrouvé un aspect normal.

= Sixième observation :

Une jeune fille de 11 ans est hospitalisée six semaines pour une hépatite virale d'évolution classique.

Trois semaines après sa sortie, elle est réadmise pour une sévère pancytopenie (Hb. 4 g ; G.B. 2.100 ; Plaquettes 6.000 ; Ponction sternale : moelle très pauvre).

Le traitement associe des transfusions, des corticoïdes et de la Testostérone.

La malade sort de l'hôpital six semaines plus tard ; des hématuries nécessitent une transfusion hebdomadaire.

Un mois plus tard, elle est réhospitalisée pour des hémorragies rétinienues. Malgré le traitement, le

décès survient trois semaines après cette nouvelle hospitalisation, à la suite d'une septicémie, soit six mois après le début de l'hépatite.

L'autopsie confirmait l'hépatite importante et l'hypoplasie médullaire.

= Septième observation :

Un jeune homme de 20 ans est hospitalisé pour un syndrome hémorragique. Six semaines plus tôt, il a présenté une hépatite virale.

A son entrée : Hb 14 g ; G.B. 6.900 ; Plaquettes 44.000.

Au cours des trois semaines suivantes, on assiste à une chute des globules blancs et de l'hémoglobine.

La ponction sternale montre une moelle pauvre et grasseuse.

Le malade meurt d'une septicémie au bout de trois semaines d'hospitalisation.

L'autopsie ne fut pas réalisée.

= Huitième observation :

Un jeune garçon Noir de 8 ans est hospitalisé au cours d'une hépatite virale.

Trois jours plus tard, un coma hépatique se déclare. Après deux exsanguinotransfusions, le malade est conscient, mais par la suite l'ictère s'intensifie et les transaminases restent élevées.

Un mois après le début de l'ictère, des hémorragies digestives et un purpura apparaissent (Hb 5 g/100, G.B. 2.300, Plaquettes 60.000).

Le malade reçoit de la testostérone, des corti-

coïdes et des transfusions.

Pendant trois mois, la situation est sans changement, puis les globules rouges et blancs remontent.

Cinq mois après l'ictère, les globules blancs sont à 5.200, l'hémoglobine à 10,5 g, les plaquettes à 100.000.

Onze mois plus tard, les désordres hématologiques sont corrigés, mais les phosphatases alcalines sont à 24 u.B.

= Neuvième observation :

Un jeune garçon Noir de 2 ans présente une hépatite virale. L'ictère persiste et une ascite se développe. Il est admis à l'hôpital deux mois après le début de la maladie.

Un temps de saignement allongé, pratiqué avant une ponction-biopsie de foie, permet de découvrir la thrombocytopénie.

Une ponction sternale montre une moelle hypocellulaire. Des hémorragies digestives apparaissent (Hb 3 g ; G.B. 2.000).

Après cinq mois de traitement associant corticoïdes, testostérone et transfusions, une amélioration hématologique débute.

Onze mois plus tard, toute trace des désordres hématologiques et hépatiques a disparu.

= Dixième observation :

Un jeune garçon de 8 ans est hospitalisé pour une fièvre inexpliquée. L'examen révèle une hépatosplénomégalie. Les examens biologiques montrent : Hb 8,8 g ; G.B. 1.900 ; Plaquettes 36.000 ; Bilirubine normale ; Transaminases SGO : 50 u.

Un traitement associant transfusions, corticoïdes, testostérone et antibiotiques est instauré.

Deux mois plus tard, la pancytopénie a disparu, mais l'hépatosplénomégalie demeure.

Deux mois plus tard, les transaminases SGO étaient à 148 et les phosphatases alcalines à 7,8 u.B; enfin, une ponction-biopsie du foie montrait une cirrhose probablement consécutive à une hépatite virale anictérique.

o o

J. SOLIS, J. DE SIEBENTHAL, C. LAPERROUZA ; 1968 -
1 observation (14)

Un jeune Espagnol de 19 ans est hospitalisé au cours d'une hépatite virale.

Quatre semaines après le début de l'ictère, un purpura apparaît et les plaquettes sont à 10.000. La ponction sternale révèle une moelle peu riche.

Le traitement comporte des transfusions et des corticoïdes.

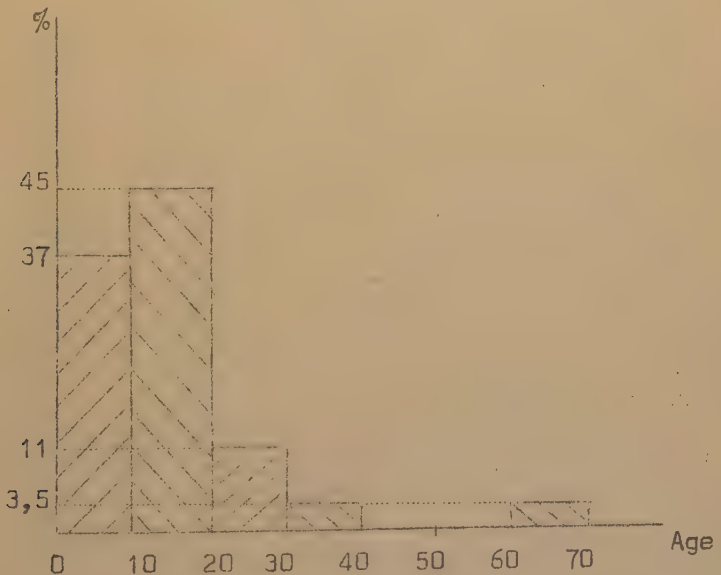
Une nouvelle ponction sternale et une ponction-biopsie de crête iliaque révèlent une moelle pauvre.

A la suite d'une transfusion de plaquettes mal supportée, des agglutinines anti-thrombocytes et anti-leucocytes sont mises en évidence.

Le malade mourut d'hémorragies digestives incontrôlables.

CHAPITRE IV

A l'examen de ces divers cas, on est frappé par le fait que la très grande majorité des patients étaient jeunes. En dehors d'une femme de soixante-quatre ans et de notre propre observation, les âges sont toujours égaux ou inférieurs à vingt-cinq ans, avec une très grande proportion d'enfants dont l'âge était inférieur à dix ans.



Le sexe des sujets semble également entrer en ligne de compte, puisqu'il n'y a que six cas féminins pour vingt-et-un cas masculins.

La période de latence entre le début de l'hépa-

tite virale et la pancytopénie est variable : En règle générale, aux environs de cinq à six semaines, avec des variations extrêmes d'une semaine à vingt-deux semaines.

Le degré de l'hépatite virale ne semble pas être un facteur déclenchant pour le syndrome hématologique. Si le pronostic vital n'est pas mis en jeu directement par la sévérité de l'atteinte hépatique, celle-ci ne semble pas prédéterminer ce syndrome ni son évolution. Ainsi, RUBIN, GOTTLIEB, VOGEL (13) rapportent le cas d'un jeune garçon âgé de sept ans qui fit un coma hépatique, puis secondairement qui guérit de son affection hématologique. Ces mêmes auteurs rapportent également l'observation d'un jeune garçon de huit ans qui présenta primitivement une hépatite virale anictérique, puis une pancytopénie dont il guérit ; pourtant, par la suite, une ponction-biopsie de foie confirmait une cirrhose.

L'évolution de l'hémopathie est essentiellement hémorragique. Elle est grave et la mort est habituelle. Le délai de survie est très variable d'une semaine à trente-huit semaines. Les causes du décès sont soit infectieuses (septicémie à germes divers, plus ou moins pathogènes, mais toujours redoutables chez ces sujets aux défenses déficientes), soit hémorragiques (surtout hémorragie digestive, parfois hémorragie cérébrale). Il n'y eut que cinq guérisons sur les vingt-sept observations rapportées. En pareil cas, les lignées rouges et blanches retrouvent des taux normaux beaucoup plus rapidement que les plaquettes qui nécessitent parfois vingt-deux mois avant d'être normales.

Tous les auteurs font allusion aux mêmes traitements, à quelques nuances près : sang (parfois enrichi de plaquettes), corticoïdes, testostérone, antibiotiques et anabolisants de synthèse.

Les indications de la splénectomie méritent d'être précisées. Elle a été réalisée deux fois lorsqu'un hypersplénisme était soupçonné à l'occa-

sion de médullogrammes riches en éléments myéloïdes jeunes. Les deux fois, elle se solda par un échec. Pour DELLER, CIRKSENA et MARCARELLI (8), l'intervention et les suites opératoires furent bonnes, mais la splénectomie resta sans effet et le malade mourut ultérieurement de cette pancytopénie. Pour LEVY, SAWITSKY, FLORMAN et RUBIN (11), la malade mourut cinq jours après l'intervention, sans que son sang périphérique n'ait paru modifié.

A vrai dire, s'il arrive que la ponction sternale, du vivant du malade, puisse laisser quelque espoir, la moelle est toujours retrouvée hypocellulaire et grasseuse à l'autopsie.

En revanche, le parenchyme hépatique peut présenter tous les aspects auxquels on s'attend à l'issue d'une hépatite virale : soit un état normal, soit des signes de régénérescence, soit au contraire une hépatite active, ou même enfin une cirrhose.

Dans tous les cas rapportés, une enquête toxicologique a été réalisée. Parfois, il est resté un doute sur le rôle hypoplasiant possible de certains médicaments : c'est le cas, en particulier, des corticoïdes administrés au cours de l'hépatite virale ou du chloramphénicol qui fut prescrit à deux malades à l'occasion d'une infection. Mais, dans beaucoup d'autres observations, l'hépatite virale n'avait été traitée que par le lit et le régime ; ainsi, on peut écarter le rôle médullo-toxique des médicaments. De même, toute enquête toxique extra-médicamenteuse n'a apporté aucun fait qui puisse être retenu.

[illegible]

MECANISMES POSSIBLES DE L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE GRAVE POST-HEPATITIQUE

Pour tenter d'expliquer l'apparition de ces rares pancytopenies, on a envisagé diverses hypothèses.

D'abord, l'atteinte hépatique au cours de la maladie virale peut favoriser l'accumulation dans l'organisme de substances myélo-toxiques habituellement détruites par le foie. Mais cela supposerait que les troubles hématologiques ne peuvent survenir que lors d'hépatites graves, et nous avons vu qu'il n'en était rien ; d'autre part, les désordres hématologiques apparaissent au décours de l'hépatite virale, à une période où le foie a en partie retrouvé une fonction normale ; enfin, les autres maladies hépatiques (tels les cirrhoses et les ictères par rétention), où les fonctions hépatiques sont très perturbées, ne sont pas génératrices de pancytopenie.

On ne peut non plus évoquer la naissance d'une substance médullo-toxique née dans le foie à l'occasion de l'hépatite, car les mêmes arguments que dans l'hypothèse précédente restent valables.

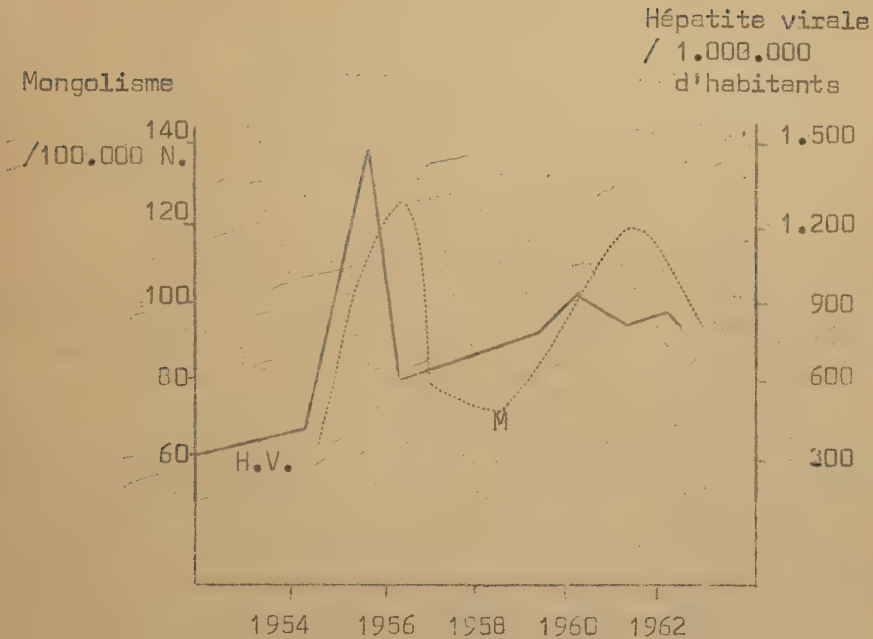
L'hypothèse d'un hypersplénisme déterminé par un processus complexe d'origine hépatique est admissible dans quelques cas, telles des cirrhoses évolutives, rares d'ailleurs, mais dans les observations d'insuffisance médullaire qui nous occupent rien ne vient épauler une pareille hypothèse : la rate a été trouvée de volume normal dans presque tous les cas ; d'autre part, sur le plan biologique, la ponction sternale (ou iliaque) a presque toujours montré une moelle pauvre et grasseuse, et les études par les éléments marqués, quand elles eurent lieu, comme dans notre cas, n'ont jamais montré de fixation anormale au niveau de la rate.

Un processus auto-immun pourrait être la cause de ces pancytopenies. Dans la plupart des observations rapportées, des études immunologiques ont été réalisées, soit au tout début de la maladie, soit plus souvent pendant l'hétopathie. Dans deux cas, on décèle des anticorps susceptibles d'être responsables de l'affection. BEICKERT et SIERING (7) mirent en évidence, chez une jeune fille de dix-neuf ans, des anticorps anti-érythrocytes, anti-leucocytes et anti-thrombocytes. SOLIS, LAPERROUZA et SIEBENTHAL (14), plus tard, mirent en évidence des agglutinines anti-leucocytes et anti-plaquettes, chez un jeune homme de dix-neuf ans. Mais dans ces deux observations, malheureusement, les recherches immunologiques ne furent pas pratiquées avant tout traitement et on ne peut exclure une iso-immunisation.

On a aussi supposé que l'hétopathie latente est révélée par l'hépatite virale chez des sujets prédisposés, selon un mécanisme analogue à celui invoqué lors d'aplasies secondaires à certains médicaments. Le fait qu'il n'y ait pas de rapport entre le degré de l'hépatite virale et l'atteinte hématologique, le fait que les délais d'apparition de la pancytopenie soient variables ne s'opposent pas à cette hypothèse, mais il n'y a pas d'arguments non plus pour l'étayer.

On a aussi imaginé que le virus de l'hépatite est susceptible de déterminer des lésions chromosomiales dont résulterait la pancytopenie. En faveur de cette thèse, STOLLER et COLLMAN (15) ont montré qu'il y aurait une relation entre les cas de mongolisme des nouveau-nés et les grandes épidémies d'hépatites virales constatées neuf mois plus tôt. On pourrait même prévoir l'augmentation des cas de mongolisme connaissant ces chiffres d'hépatites virales.

Mais si cette hypothèse semblait vérifiée par les statistiques, elle n'est pas renforcée par STARCK et FRAUMEIN (16), qui ne trouvent aucune rela-



RELATION ENTRE HEPATITE VIRALE ET MONGOLISME

(D'après STOLLER et COLLMAN)

tion entre ces deux phénomènes en examinant d'autres statistiques. Pour que cette maladie ne frappe que certains individus, il faudrait envisager une faille génétique latente que la maladie mettrait à jour.

MELLA et LANG (18) ont observé des inhibitions de mitoses sur des cultures de leucocytes de malades présentant une hépatite virale ou chez les convalescents d'hépatite virale. Cette expérimentation fut poursuivie avec du sérum de ces malades où ils virent que celui-ci bloquait la mitose de leucocytes sains. Cet effet ne paraît pas dû aux désordres hépatiques, puisqu'il se retrouve chez des convalescents d'hépatite virale et qu'il ne peut être réalisé de la même façon chez des cirrhotiques ou chez des sujets ayant un ictère par obstruction extra-hépatique. Enfin,

ces auteurs ont pu obtenir des résultats analogues avec des leucocytes ou du sérum de malades atteints de rubéole et même de maladie de Hodgkin, ce qui est encore plus troublant.

Tout porte à croire que les globules blancs sont envahis par les virus qui se multiplient ensuite dans ces cellules. Trois résultats seraient alors possibles :

Dans un premier cas, il ne se passerait rien, du moins pour l'hématologiste ; mais des travaux de SMITH, MAC KINNEY et SAWYER (17) ont montré que l'envahissement médullaire était certain et durable au cours des maladies virales : chez des souris ayant reçu des virus d'encéphalopathies équine, si au bout d'un certain temps on ne pouvait plus mettre en évidence ces virus, il était toujours possible de les retrouver par ponction médullaire.

Dans un deuxième temps, il se ferait un freinage de la maturation myéloïde qui se traduit par une inhibition de la dernière étape de la maturation des granulocytes dans la moelle. Il s'y ajouterait souvent un retard analogue de la maturation des mégacaryocytes, au demeurant nombreux dans la moelle.

Enfin, dans de rares cas extrêmes de virus particulièrement médullotropes, il y aurait une inhibition de toutes les fonctions médullaires.

Enfin, le virus de l'hépatite peut avoir un effet direct ou une action indirecte par une activité enzymatique compétitive au sein des cellules hématopoïétiques, mais il n'y a pas d'arguments précis en faveur de cette hypothèse.

On peut cependant remarquer que l'hépatite virale n'est pas le fait d'un virus déterminé et que, peut-être, seuls, quelques virus seraient responsables de tels désordres, ce qui expliquerait, en partie, la très faible proportion d'atteintes hématologiques graves.

Ainsi, si le mécanisme d'action du virus demeure encore totalement inconnu, il est démontré que l'hépatite virale primitive est bien le phénomène déclenchant pour ces pancytopenies.

Il est intéressant de remarquer que l'hépatite virale n'est pas la seule viropathie capable de provoquer de telles modifications hématologiques.

MORSE, ZINKHAM, JACKSON (20), au cours de rubéoles, ont observé des purpures thrombopéniques dont l'un entraîna la mort du malade. FAMMA, PATON et BOSTOCK (20), au cours d'oreillons, BIERMAN et NELSON (21), au cours de dengues, firent des observations analogues. Enfin, des travaux de TIGERTT (19) ont permis de réaliser expérimentalement, chez des volontaires, par administration d'acide ribonucléique contenant des virus d'encéphalopathies équine, des hypoplasies médullaires transitoires : vingt-quatre heures après l'administration des virus, apparaît une fièvre qui dure une semaine de jours ; au cours de cette période, une hypoplasie médullaire, plus marquée sur les mégacaryocytes, peut être mise en évidence. Dix jours plus tard, la moelle est de nouveau normale.

Il est probable que ces viropathies agiraient par un mécanisme analogue pour provoquer des modifications hématologiques de même type.

CONCLUSIONS

Dans le présent mémoire, nous avons essayé d'attirer l'attention sur une rare et très pure observation de pancytopénie au décours d'une hépatite virale.

En effet :

1)- La leuco-érythro-thrombopénie est apparue trois mois après le début de l'ictère, sans qu'il ne soit possible de retrouver une cause toxique.

2)- Nous n'avons pu retrouver dans la littérature médicale que vingt-sept cas analogues ayant fait l'objet d'une publication.

3)- Notre observation s'intègre parfaitement dans ce groupe d'observations rares : en effet, l'âge jeune du malade, le début de la pancytopénie trois mois après l'ictère, l'évolution dominée par les complications hémorragiques, enfin l'issue fatale de cette maladie contrastent avec l'allure banale de l'hépatite.

4)- Sur le plan physio-pathologique, si la relation directe entre la viropathie et l'atteinte de la moelle osseuse peut être retenue, le mécanisme d'action du virus est obscur.

5)- D'une façon plus générale, ces faits entrent dans le cadre d'un certain nombre de viropathies susceptibles de déclencher des perturbations graves de la moelle osseuse.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

J. BERNARD

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - KIVEL R.M.- The Am. J. of Digestive Diseases, 1017-1031, 6 Nov. 1961.
- 2 - CONRAD M.E., SCHWARTZ F.D., YOUNG A.A.- Infectious hepatitis. A general disease.- The Am. J. of Medicine, 37 : 789, 1964.
- 3 - HAVENS W.P., MARCK R.E.- The leukocytic response of patients with experimentally induced infectious hepatitis.- Am. J. of the Med. Sciences 212.; 129, 1946.
- 4 - LORENZ E., QUAISER K.- Panmyelopathie nach hepatitis epidemica.- Wien. Med. Wchnschr., 105 : 19, 1955.
- 5 - KOSAN N.- Pancytopenie als Komplikation einer Hepatitis und ursache einer leber dystrophie.- Med. Monatsschr., 10 : 794, 1956.
- 6 - DISCHE F.E., GOLDING J.R.- Agranulocytosis associated with infective hepatitis.- Brit. M. J. 2 : 738, 1957.
- 7 - BEICKERT A., SIERING H.- Immunopancytonie mit auftreten heterophiler antikörper bei akuten hepatitis epidemica kompliziert durch eine schwere myocarditis.- Acta Haemat. : 19 : 51, 1958.
- 8 - DELLER J.J., CIRKSENA W.J., MARCARELLI J.- Fatal pancytopenia associated with viral hepatitis.- New-England J. Med., 266 : 297, 1962.

- 9 - PITCHER C.S., SPENCE E.M. - Fatal marrow aplasia complicating infections hepatitis.- Brit. M. J. 1 : 171, 1963.
- 10 - SIMPSON K.- Infective hepatitis and marrow aplasia.- British M. J. 1 : 473, 1963.
- 11 - LEVY R.N., SAWITSKY A., FLORMAN A.L., RUBIN E.- Fatal aplastic anemia after hepatitis.- Report of five cases.- New-England J. Med., 273 : 1118, 1965.
- 12 - SCHWARTZ E., BAEHNER R.L., DIAMOND L.K. - Aplastic anemia following hepatitis.- Pediatrics, 37 : 681, 1966.
- 13 - RUBIN E., GOTTLIEB C., VOGEL P.- Hepatitis and aplastic anemia.- Am. J. of Medicine 45 : 88, 1968.
- 14 - SOLIS J., DE SIEBENTHAL J., LAPERROUZA C.- Hépatite virale et anémie aplastique.- Schweizerische Med. Wochenschrift 98 : 1105, 1968.
- 15 - STOLLER A., COLLMAN R.D. - Lancet, 4221 : 1965.
- 16 - STARCK C.R., FRAUMEIN F.- Viral hepatitis and Down's syndrome.- Lancet 1 : 1036, 1966.
- 17 - SMITH T.J., MC KINNEY R.W., SAWYER W.D.- Isolation of Venezuelan equine encephalitis virus by bone marrow culture.- Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 117 : 271, 1964.
- 18 - MELLA B., LANG D.J. - Leucocyte mitosis : suppression in vitro associated with acute infections hepatitis.- Science 155 : 80, 1967.
- 19 - TIGERTT W.D.- Virus of Venezuelan equine encephalomyelitis as antineoplastic agent in man.- Cancer 15 : 628, 1962.

- 20 - MORSE E.E., ZINKHAM W.H.- Post rubella thrombocytopenia.- Arch. of Int. Med. 117 : 573, 1966.
- 21 - FAMMA P.G., PATON W.B., BOSTOCK M.I.- Thrombocytopenic purpura complicating mumps.- British Med. J. 2 : 1244, 1964.
- 22 - BIERMAN H.R., NELSON E.R.- Hematodepressive virus diseases in Thailand.- Ann. Int. Med. 117 : 170, 1966.
-

